

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 244 541

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 73 28418

(54)

Nouveaux dérivés inhibiteurs de lipase utiles dans le traitement de l'acné.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²).

A 61 K 37/64; C 07 D 453/04//C 07 C 101/22, 103/50.

(22)

Date de dépôt

1er août 1973, à 9 h.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 18-4-1975.

(71)

Déposant : **PIERRE FABRE S.A., résidant en France.**

(72)

Invention de : **Lucien Dussourd D'Hinterland, Henri Cousse et Gérard Normier.**

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : **Jean-Pierre Doat.**

L'invention, réalisée au Centre de Recherche PIERRE FABRE, concerne de nouveaux composés chimiques utiles notamment dans la prévention et le traitement de l'acné.

Le rôle de la flore microbienne dans le développement de l'acné a été confirmé par de nombreux auteurs.

Les études pratiquées sur la flore de la peau et des comédons montrent la présence d'une flore aérobie essentiellement formée de bactéries Gram-positives et une flore anaérobie dont l'élément principal est constitué par les *Corynebacterium*. Ces espèces et leur localisation sont maintenant bien étudiées (IMAMURA et Coll., 1969 ; IZUMI et Coll., 1970 ; MARPLES, 1969 ; MARPLES et Coll., 1971 ; MONTES et WILBORN, 1970 ; PILLSBURY et REBELL, 1952).

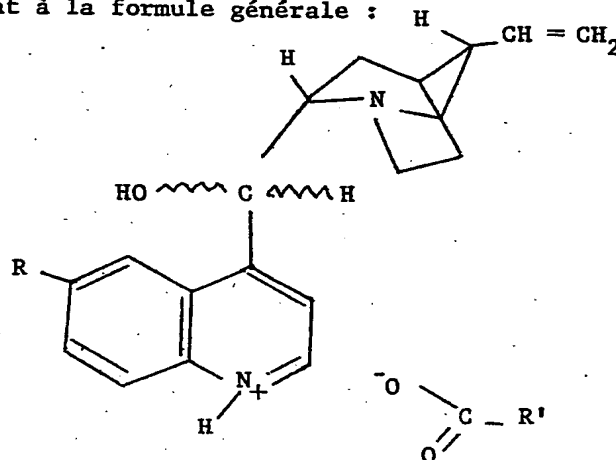
Leur rôle pathogène, au sens habituel, ne semble pas pouvoir être retenu sauf dans des complications particulières ; leur intervention dans l'acné vulgaire se ferait surtout par l'intermédiaire de leurs propriétés estérasiqes. En effet le *Corynebacterium* acnés et les staphylocoques aérobies et anaérobies possèdent des propriétés lipasiques très prononcées qui en font les agents de la libération des acides gras libres dans les comédons et à la surface de la peau. Ces propriétés lipasiques ont été bien étudiées in vitro et s'étendent à de nombreux triglycérides du sébum (FREINKEL, 1968 ; HOLT, 1971, REISNER et Coll., 1968 ; REISNER et PUHVEL, 1969).

Les acides gras ainsi libérés participent aux phénomènes inflammatoires qui prennent une importance particulière puisqu'ils conduisent aux lésions complexes accompagnant les crises d'acné.

Les *Corynebacterium* acnés secrètent en fait plusieurs enzymes à action estérasiqes, qui sont des phospholipases.

L'objet de l'invention concerne de nouveaux composés chimiques susceptibles de neutraliser par inhibition compétitive l'action des phospholipases, par effet de blocage des sites actifs de ces enzymes.

Ces composés répondent à la formule générale :



R = hydrogène, méthoxy, alcoxy

R'COOH représente les acides organiques tels que :

glutamique, aspartique, pyrrolidone carboxylique, les acyl glutamiques et aspartiques, N acétyl cystéine, N acétyl méthionine, N acétyl cystine, les

5 N acyl cystéine et méthionine.

Ils peuvent être préparés selon le procédé suivant :

Une mole d'acide et une mole de cinchonidine par exemple sont maintenues sous agitation, à température ambiante dans 250 cm³ d'eau, jusqu'à dissolution totale.

La solution ainsi obtenue est filtrée, l'eau est ensuite évaporée sous léger

10 vide jusqu'à siccité.

Le résidu est repris dans 4 fois son poids d'acétone, les cristaux ainsi obtenus sont essorés, lavés à l'acétone et séchés sous vide en présence de P₂O₅.

L'éthanol peut aussi être utilisé comme solvant de cristallisation. Parmi les composés obtenus, il est possible de citer à titre d'exemples non limitatifs :

15 (L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE CINCHONIDINE

Formule brute : C₂₄H₂₉N₃O₄

Masse : 423

Point de fusion : 182°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'éthanol $[\alpha]_D^{20} = -94,2^\circ$

20 Rendement : 85%

Spectre infra-rouge : bandes de salification de 2300 à 3400 cm⁻¹

bandes d'absorption \curvearrowright C=O à 1675 et 1590 cm⁻¹

Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau et l'éthanol

(L) GLUTAMATE DE CINCHONIDINE

25 Formule brute : C₂₄H₃₁N₃O₅

Masse : 441,5

Point de fusion : 155° C

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau $[\alpha]_D^{20} = -92,3^\circ$

Rendement : 95 %

30 Spectre infra-rouge : large bande de salification de 2300 à 3400 cm⁻¹

bande d'absorption \curvearrowright C=O centrée à 1600 cm⁻¹

Caractères de solubilité : insoluble dans l'éthanol, la méthyl pyrrolidone ; soluble à 15 % dans l'eau.

(L) ASPARTATE DE CINCHONIDINEFormule brute : $C_{23} H_{29} N_3 O_5$ Masse : 427,5Point de fusion : 175°C5 Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau : $[\alpha]_D^{20} = -99,6^\circ$ Rendement : 90 %Spectre infra-rouge : bandes de salification de 2500 à 3400 cm^{-1} absorption $\overline{D}_{C=O}$ centrée à 1600 cm^{-1} 10 Caractères de solubilité : soluble à 15 % dans l'eau ; insoluble dans l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.(L) N-ACETYL GLUTAMATE DE CINCHONIDINEFormule brute : $C_{26} H_{33} N_3 O_6$ Masse : 483,6Point de fusion : 115°15 Pouvoir rotatoire à 2% dans l'éthanol : $[\alpha]_D^{20} = -79,5^\circ$ Rendement : 87%Spectre infra-rouge : bandes de salification avec 2 maxima centrées respectivement à 2550 et 3250 cm^{-1} Absorptions $\overline{D}_{C=O}$ à 1600 et 1720 cm^{-1} 20 Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.(L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE QUININEFormule brute : $C_{25} H_{31} N_3 O_5$ Masse : 453,525 Point de fusion : environ 213°Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau : $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ Rendement : 92 %Bandes de salification intense à $\overline{D} = 3240 \text{ cm}^{-1}$
faible à $\overline{D} = 2550 \text{ cm}^{-1}$ 30 \overline{D}_{CH} à 2940 cm^{-1}
 $\overline{D}_{C=O}$ à 1590 et 1670 cm^{-1} Caractères de solubilité : Soluble à 30 % dans l'eau, à 2,5% dans l'éthanol et à 2% dans la méthyl pyrrolidone.

(L) GLUTAMATE DE QUININE

Formule brute : $C_{25} H_{33} O_6 N_3$

Masse : 471,5

Point de fusion : 172°

5 Rendement : 80%

Caractères de solubilité : soluble à 15 % dans l'eau,
insoluble

(L) ASPARTATE DE QUININE

Formule brute : $C_{24} H_{31} O_6 N_3$

10 Masse : 457,5

Point de fusion : 178°

Rendement : 85 %

Caractères de solubilité : Soluble à 10 % dans l'eau, insoluble dans
l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

15 (L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE CINCCHONINE

Formule brute : $C_{24} H_{29} O_4 N_3$

Masse : 423,5

Point de fusion : 125°

Rendement : 92 %

20 Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la
méthyl pyrrolidone.

(L) ASPARTATE DE CINCCHONINE

Formule brute : $C_{23} H_{29} O_5 N_3$

Masse : 427,5

25 Point de fusion : 264°

Rendement : 90 %

Caractères de solubilité : insoluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl
pyrrolidone.

(L) PYRROLIDONE CARBOXYLATE DE QUINIDINE

30 Formule brute : $C_{25} H_{31} N_3 O_5$

Masse : 453,5

Point de fusion : environ 128°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau : $[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$

Caractères de solubilité : très soluble dans l'eau, l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

(L) GLUTAMATE DE QUINIDINE

5 Formule brute : $C_{25} H_{33} N_3 O_6$

Masse : 471,5

Point de fusion : voisin de 140°

Pouvoir rotatoire à 2% dans l'eau : $[\alpha]_D^{20} = +150^\circ$

10 Caractères de solubilité : soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol et la méthyl pyrrolidone.

Les résultats analytiques sont conformes aux normes traditionnellement exigées.

Ont été obtenus également les dérivés suivants :

- (L) N-acétyl cystéinate de quinine
- (L) N-acétyl aspartate de quinine
- 15 -(L) Glutamate de quinidine
- (L) N-acétyl méthioninate de quinidine
- (L) aspartate de quinidine
- (L) N-acétyl aspartate de quinidine
- (L) N-acétyl glutamate de quinidine
- 20 -(L) Glutamate de cinchonine

L'étude de l'inhibition de la lipase de *Corynebacterium acnès* par ces différents produits a été réalisée sur une préparation de lipase isolée à partir de cultures de *Corynebacterium acnès* en milieu EUGON.

- Le pouvoir inhibiteur de ces produits a été déterminé par titration potentiométrique de la lipase agissant sur un substrat émulsifié à base de tributyrine. (Substrat pour lequel l'enzyme présente la plus grande affinité). L'activité enzymatique étant mesurée en présence de quantités croissantes d'inhibiteurs pour un rapport enzyme-substrat invariable.
- 25

- Dans ces conditions, tous les produits étudiés ont eu un comportement similaire: l'inhibition est proportionnelle à la quantité d'inhibiteur présente.
- 30

Pour un rapport inhibiteur-enzyme de 20% le pourcentage d'inhibition obtenu a été de 65 %.

Pour un rapport inhibiteur-enzyme de 10% ce pourcentage a été de l'ordre de 50 %.

La tolérance a été recherchée pour chaque dérivé sur cinq cobayes albinos adultes, l'application de produit sur le flanc préalablement tondu, trois fois par semaine pendant 2 semaines ne provoque aucune réaction cutanée appréciable.

La tolérance oculaire a été effectuée sur des lapins albinos et sur des souris.

- 5 Après instillation dans le sac conjonctival de 2 gouttes de solutions (concentration variant de 2 à 5 %), on observe le comportement de l'animal pendant 3 minutes.

Pour tous les composés testés, aucune différence n'a été observée avec un lot d'animaux témoins.

- 10 Les tests intradermiques ont été effectués par injection de 0,1 ml de solution à 2%, les injections sont répétées tous les jours sur les flancs de cobayes tondu.

Après deux semaines de repos une injection semblable est faite au-dessus de la zone des injections précédentes : on compare la hauteur, le diamètre et la

- 15 couleur des réactions.

Toutes les observations effectuées montrent qu'il n'y a ni irritation primaire ni phénomène de sensibilisation.

Les études de la sensibilisation cutanée, de la tolérance oculaire et des tests intradermiques ont permis d'objectiver la bonne tolérance de ces produits.

- 20 La non-agressivité cutanée a pu permettre de tester ces produits sur des volontaires, selon la technique dite en double aveugle.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le traitement de l'acné et du pytirosis capitis.

- 25 Le traitement a consisté en application renouvelée de lotion contenant 2% de principe actif.

Les dérivés de la quinine se sont avérés plus actifs ; dans le cas de séborrhées grasses le cystéinate de quinine a été jugé le plus favorable.

A titre d'exemples non limitatifs sont données les formules de compositions cosmétologiques conformes à l'invention et contenant l'un des dérivés repré-

- 30 sentés dans la formule générale, seul ou associé à d'autres principes actifs :

-Crème anti-séborrhéique

	Acétyl (L) Cystéinate de quinine	2 %
	Pantothénate de calcium	3 %
	Acide salicylique	1 %
35	Excipient	q.s.p. 100 g

-Crème anti-acné

	Pyrrolidone carboxylate de quinine	1,5 %
	p-amino phényl sulfonyl acétamide	10 %
	Vitamine B 6	1 %
40	Excipient	q.s.p. 100 g

-Shampooing

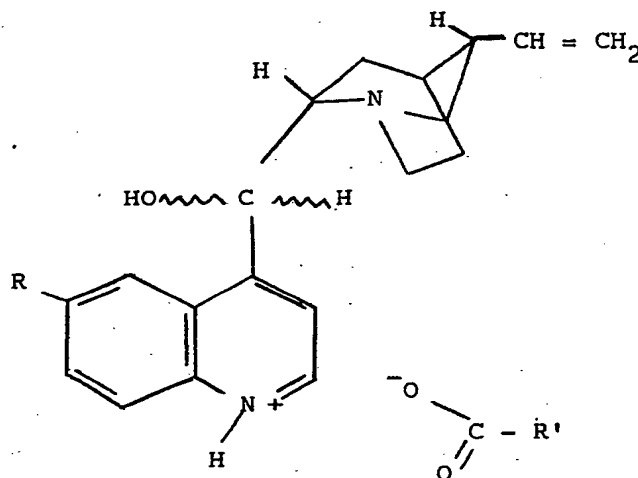
	Pyrrolidone carboxylate de cinchonidine	2 %
	Acide sorbique	0,2 %
	Phospholipides végétaux	0,3 %
5	Excipient	q.s.p. 100 ml

-Lotion anti-pelliculaire

	(L) Aspartate de quinidine	1%
	Résorcine	0,2 %
	Extrait placentaire	0,001 %
10	Excipient	q.s.p. 100 ml

REVENDECATIONS

1) Nouveaux composés chimiques ayant pour formule générale :



R = hydrogène, méthoxy, alcoxy

R'COOH représente les acides organiques tels que ;

glutamiques, aspartiques, pyrrolidone carboxylique, les acyl glutamiques
5 et aspartiques, N acétyl cystéine, N acétyl méthionine, N acétyl cystine,
les N acyl cystéine et méthionine, à l'exception du (L) glutamate de
quinine et du (L) aspartate de quinine.

2) A titre de médicaments nouveaux utiles notamment dans le traitement
de l'acné, les produits faisant l'objet de la revendication 1.

10 3) Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contien-
nent au moins un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

4) Les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contien-
nent comme principes actifs au moins un composé choisi parmi :

- (L) Pyrrolidone carboxylate de cinchonidine
- 15 - (L) glutamate de cinchonidine
- (L) aspartate de cinchonidine
- (L) N-acétyl glutamate de cinchonidine
- (L) pyrrolidone carboxylate de quinine
- (L) pyrrolidone carboxylate de cinchonine
- 20 - (L) aspartate de cinchonine
- (L) pyrrolidone carboxylate de quinidine
- (L) glutamate de quinidine

5) L'application en cosmétologie des produits objets de la revendication
1. notamment dans les cas de séborrhée.

6) Les compositions cosmétologiques contenant les produits objets de la revendication 1, seuls ou associés à d'autres principes actifs.